

Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia

Długoterminowe leczenie schizofrenii — odpowiedzi na nowe wyzwania

*Long-term schizophrenia treatment
— solutions for new challenges*

Abstract

Since 2002 long acting injectable (LAI) antipsychotics are available in the treatment of patients with the diagnosis of schizophrenia. Despite their efficacy and good tolerability demonstrated in numerous studies and in clinical practice, LAI antipsychotics are still under-used. Among main obstacles to its more frequent use the crucial ones are: negative or ambivalent perception of this class of medications by psychiatrists and patients anxieties connected with injection and expected pain. The results of the 6-year open-label study of the efficacy and safety of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia provides evidence for the conclusion that olanzapine LAI is effective in long term maintenance treatment with good safety profile consistent with the known profile of oral olanzapine.

Psychiatria 2016; 13, 1: 39–43

Key words: schizophrenia, long acting injectable antipsychotics, olanzapine

Wstęp

Lata 50. ubiegłego wieku, wynalezienie i wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych, to początek rewolucji w leczeniu psychoz. Jej kolejny etap stanowiło wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych II generacji, początkowo w formie doustnej, potem w formie o przedłużonym działaniu (LAI, *long-acting injectable*). Poprzednia generacja tak zwanych klasycznych leków depot również miała niewątpliwie korzystny efekt leczniczy i jest stosowana do dziś, nowe leki przeciwpsychotyczne wykazują jednak wiele przewag nad swoimi poprzednikami. Zapobieganie nawrotom schizofrenii jest jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii. Kolejne epizody choroby wiążą się z gorszym rokowaniem w przyszłości, są też ewidentnie toksyczne dla mózgu, co potwierdzają wyniki ostatnich badań neuroobrazowych. Brak współpracy w leczeniu jest jednym z głównych czynników uniemożliwiających właściwą prewencję nawrotów. Należy też pamiętać o ekonomicznych kosztach związanych

z brakiem współpracy w leczeniu — 40% kosztów leczenia schizofrenii to koszty kolejnych nawrotów i rehospitalizacji. Jest wiele powodów tego, że pacjenci nie przyjmują leków według zaleceń — objawy uboczne, ograniczony wgląd chorobowy (lub jego brak), negatywny stosunek do leków, istotna jest również relacja pomiędzy lekarzem i pacjentem, a także rola rodziny i opiekunów [1].

Pierwsze leki przeciwpsychotyczne długodziałające II generacji były dostępne od 2002 roku. Wyniki początkowych, a potem kolejnych badań wykazywały zmniejszenie objawów i redukcję liczby nawrotów. Mimo to częstotliwość stosowania tej formy leczenia nie wzrasta [2].

Mimo oczywistych plusów leczenia preparatami o przedłużonym działaniu, ich stosowanie nie jest rozpowszechnione, dotyczy to nie tylko Polski (ok. 10%), ale i innych krajów [1]. Należy się zastanowić, jakie są przyczyny takiego stanu. Po pierwsze, wydaje się, że psychiatry nie są dostatecznie zainteresowani ani przekonani do tej metody. Po drugie — pacjenci są po prostu niedoinformowani (co wynika z punktu pierwszego). Psychiatry najczęściej swoje wyobrażenia na temat leków długodziałających przenoszą na pacjentów. Psychiatry uważają LAI za stygmatyzujące i powodujące

Adres do korespondencji:

prof. Agata Szulc
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia,
Klinika Psychiatryczna, WNOZ WUM
ul. Partyzantów 2/4, Pruszków
e-mail: agataszulc@poczta.onet.pl

więcej (!) objawów ubocznych i problemów prawnych, co więcej, leki długodziałające II generacji są uważane za bardzo kosztowną terapię [1].

W jednym z badań na temat opinii lekarzy można znaleźć takie sformułowania:

- „pacjenci czują się kontrolowani, uważają, że LAI są zbyt inwazyjne”;
- „trudno jest przekonać pacjenta do LAI, trzeba długo przyjmować pigułki”;
- „spodziewam się z góry, że pacjent odmówi, nawet nie warto pytać”;
- „boją się, że będzie bolało, boją się igieł, to rodzaj walki [...]”;
- „proponując LAI widzą jako oznakę braku zaufania ze strony lekarza”;
- „wolałbym tabletki, nie cierpię zastrzyków”;
- „po co komuś dawać zastrzyki, jak pewnie woli pigułki, ja bym wolał”;
- „zastrzyki są bolesne, nikt nie lubi takiego bólu”;
- „są nieodwracalne, pozostają w organizmie przez 2 tygodnie, a jak się coś stanie?” [3].

Interesujące jest też to, kto najczęściej i jakim pacjentom wypisuje leki o przedłużonym działaniu? Według amerykańskiego badania są to mężczyźni, niebiali, nastawieni bardziej optymistycznie co do poprawy współpracy. A komu chętniej? Pacjentom niewspółpracującym, z większą liczbą hospitalizacji, z dłuższym okresem przyjmowania leków, z niezłym poziomem funkcjonowania, ale — przebywającym w różnego rodzaju ośrodkach i mężczyznom w wieku około 40 lat [4, 5]. Wynika z tego, że bardziej otwarci na nowe metody leczenia są mężczyźni, którzy zalecają leki LAI również mężczyznom. Z drugiej strony analizowano także opinie pacjentów (badanie kanadyjskie). Niektórzy pacjenci, jak się okazało, w ogóle o takich lekach nie słyszeli, a nawet jak usłyszeli, to nie zrozumieli, na czym taka terapia polega. Większość z nich nie została poinformowana o istnieniu LAI na wczesnym etapie choroby, najczęściej dowiadawali się od psychiatry w okresach późniejszych. Pacjenci wypowiadali wiele opinii pozytywnych:

- „jestem na swojej własnej drodze, troszczę się o siebie, nie muszę ciągle pamiętać o pigułkach [...]”;
- „mniej objawów ubocznych [...], biorę lek co 2 tygodnie [...]”;
- „poczucie kontroli nad chorobą”;
- „mniejsza senność, przyrost wagi”;
- „jakbym wiedział wcześniej, to bym się zdecydował”;
- „nikt mi nie wytłumaczył, o co w tym chodzi”;
- „może dałoby się wtedy uniknąć choroby i szpitala, rodzice by się mniej martwili”.

Były też opinie negatywne:

- „jednak są objawy uboczne, zwłaszcza zaraz po zastrzyku”;

- „jak się kończy zastrzyk to czuję się gorzej”;
- „trzeba czekać, aż zacznie działać”;
- „niezbyt mi pasuje chodzenie co 2 tygodnie na zastrzyk, za daleko, jestem uwiązany, nigdzie nie można wyjechać, nie mam czasu [...]”.

Inaczej wypowiadały się osoby bez doświadczenia z LAI:

- „to dla ludzi, którzy nie biorą leków — taka kara”;
- „zastrzyki bołą”;
- „nie można się napić”;
- „nie wiadomo, jaka jest właściwie dawka leku przepisana”;
- „zastrzyki to w szpitalu dają”;
- „nie można przerwać leczenia” [3].

Opisane badania wskazują na to, że należy zmienić przede wszystkim opinie lekarzy, tak, aby zaczęli po prostu proponować pacjentom leczenie LAI.

Najważniejsze są nabycie doświadczenia z lekami i odpowiednia edukacja.

Współpracę z pacjentami i rodziną należy rozpoczynać jak najwcześniej, już przy pierwszym epizodzie schizofrenii. W tym przypadku również wskazane jest już stosowanie leków LAI (pamiętając o wszystkich ograniczeniach refundacyjnych). W pierwszym epizodzie schizofrenii wskaźnik braku współpracy jest bardzo wysoki, równie duże jest ryzyko nawrotu (co oczywiście się ze sobą wiąże). Według badań 58% pacjentów po pierwszym epizodzie choroby wykupuje lek w ciągu 30 dni po pierwszej hospitalizacji, a 46% przyjmuje leki dłużej niż 30 dni. Jest niewiele badań dotyczących pierwszego epizodu schizofrenii w kontekście LAI, ale obserwuje się większe wskaźniki remisji, remisje te są dłuższe, a ryzyko nawrotu po pierwszej hospitalizacji zmniejsza się trzykrotnie [6, 7].

Jak można przekonać pacjenta i jego rodzinę do stosowania LAI? Należy przedstawić zalety leczenia nowszymi metodami. A oto przykłady:

- „stosowane są teraz mniejsze igły” — można zademonstrować;
- „leki mają lepsze działanie niż tabletki”;
- „tylko jeden zastrzyk na 2–4 tygodnie, to takie proste”;
- „nie trzeba brać tabletek”;
- „pacjenci uważają, że tak jest łatwiej” (można podać przykłady);
- „głosy mogą wrócić, a na tym leczeniu jest mniejsze ryzyko”.

W ten sposób zachęcamy pacjenta do podjęcia własnej, logicznej decyzji; warto pamiętać, że opiekunowie i/lub rodzina prawie zawsze wspierają lekarza i do nowej formy leczenia podchodzą czasami nawet z entuzjazmem [8]. Jednym z długodziałających leków przeciwpsychotycznych II generacji jest preparat olanzapiny (embonian

olanzapiny); długodziałająca olanzapina w postaci iniekcji, której skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu schizofrenii zostały dotychczas potwierdzone. Poprzednie badania trwały dość krótko, nie odzwierciedlały rzeczywistości klinicznej, a dłuższa obserwacja może pokazać ile czasu w „prawdziwym życiu” lek o przedłużonym działaniu może być podawany, co więcej, jak długo może być skuteczny i bezpieczny.

W 2014 roku opublikowano wyniki trwającego 6 lat, otwartego, badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo olanzapiny LAI [9]. Badanie to objęło osoby z zaburzeniem schizoaфекtywnym, a dawkowanie olanzapiny w niektórych przypadkach przewyższało dawkę równoważną 20 mg/dobę, co w obu przypadkach jest niezgodne z aktualnymi zaleceniami i wskazaniami rejestracyjnymi.

W związku z tym dokonano analizy danych *post hoc* w ten sposób, aby objąć pacjentów tylko z diagnozą schizofrenii, u których dawkowanie olanzapiny było zgodne z rejestracją [10].

Oryginalne badanie III fazy, na którym oparto analizę *post hoc*, było badaniem międzynarodowym, wielośrodkowym, jednoramiennym, otwartym i oceniającym stosowanie olanzapiny LAI u chorych ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoaфекtywnym, prowadzonym w 127 ośrodkach w 25 krajach. Pacjentów włączano do badania od sierpnia 2004 roku, całkowity czas trwania badania wyniósł 6 lat i 4 miesiące, pacjentom umożliwiono kontynuację leczenia w do czasu, aż oceniany lek został wprowadzony w danym kraju do sprzedaży (w niektórych przypadkach już w 2009 roku) lub do 31 grudnia 2010 roku.

Skuteczność leczenia oceniano za pomocą następujących skal: Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*) i Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierzącej Nasilenie Objawów Klinicznych (CGI-S, *Clinical Global Impression — Severity*). W badaniu oceniano także stan zdrowia somatycznego, jakość życia i zadowolenie z leczenia (za pomocą specjalnie skonstruowanej skali opartej na Kwestionariuszu Zadowolenia Pacjenta z Leczenia (PSMQ, *The Patient Satisfaction with Medication Questionnaire*). Analizowano również dane dotyczące hospitalizacji — obliczano całkowitą liczbę dni spędzonych w szpitalu na każdy pacjento-rok ekspozycji na lek. Obliczano również odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, analizowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; średnich zmian w zakresie parametrów życiowych i masy ciała; średnich zmian i istotnych związanych z leczeniem zmian

stężenia glukozy na czczo, lipidów na czczo i innych parametrów laboratoryjnych w czasie leczenia; oraz istotnych zmian masy ciała i zmian zapisu elektrokardiograficznego. Oceniano także nasilenie objawów pozapiramidowych. Z uwagi na możliwość wystąpienia po iniekcji olanzapiny LAI zespołu poiniekcyjnego po około 2 latach od rozpoczęcia badania zmieniono jego protokół, wymagając, aby pacjenci byli obserwowani w placówce opieki zdrowotnej przez co najmniej 3 godziny po otrzymaniu iniekcji.

Do początkowego badania włączono 991 osób, z tej grupy 669 pacjentów było leczonych olanzapiną LAI w sposób zgodny z aktualną rejestracją — i tej grupy dotyczy analiza *post hoc*.

Średni czas leczenia wyniósł 1110,1 dnia (około 3 lat); najdłuższa terapia trwała 2204 dni (około 6 lat).

Na koniec obserwacji olanzapiną LAI otrzymywało 298 (44,5%) pacjentów. W punkcie wyjściowym pacjenci byli „umiarkowanie chorzy”, średni wynik w skali PANSS — 52,87 (SD = 16,43) średni wynik w skali CGI-S — 2,84 (SD = 1,01). Po zakończeniu badania nie zanotowano istotnej zmiany w skali PANSS (należy pamiętać, że pacjenci poprzednio byli leczeni i uczestniczyli w innych badaniach z zastosowaniem olanzapiny), stwierdzono natomiast niewielką poprawę w zakresie niektórych objawów, głównie negatywnych i istotną statystycznie poprawę w skali CGI-S.

Większość badanych była zadowolona z olanzapiny LAI w porównaniu z wcześniejszą terapią doustną: 73,7% pacjentów (n = 457) było „raczej zadowolonych” lub „bardzo zadowolonych”, a 69,5% pacjentów (n = 431) odpowiedziało, że woli lub zdecydowanie woli olanzapiną LAI.

W trakcie obserwacji 145 pacjentów (21,7%) było hospitalizowanych łącznie 153 razy, większość hospitalizacji (67%) miała powody psychiatryczne.

Najważniejsze objawy niepożądane, to m. in. istotny przyrost masy ciała (40,8% pacjentów — średnio 2,19 kg), częstość występowania objawów pozapiramidowych była niewielka.

Zespół poiniekcyjny występował z taką samą częstością, jak opisywano to wcześniej (0,07%) i miał charakter przejściowy.

Opisywane badanie obejmuje bardzo długi okres obserwacji — średnio 4 lata, maksymalnie — 6 lat. Jest najdłuższą obserwacją opisywaną w badaniach — odpowiada zatem w dużej mierze warunkom realnej terapii. Często w praktyce stajemy przed kilkoma problemami: po pierwsze, czy rozpocząć terapię lekami długodziałającymi, po drugie — jak przekonać pacjenta, wreszcie po trzecie — jak długo stosować tę terapię? O dwóch pierwszych problemach była mowa powyżej, omawia-

ne badanie pomaga odpowiedzieć na pytanie trzecie. Jak wiadomo, w Polsce obowiązują przepisy, które ograniczają stosowanie LAI II generacji do specjalnych warunków, w tym przede wszystkim do pacjentów niewspółpracujących. W momencie, kiedy pacjent otrzymuje właściwą terapię LAI w zasadzie już współpracuje. Niektórzy (błędnie) uważają, że w związku z tym, po jakimś czasie (niezdefiniowanym), należy iniekcje odstawić. Jak wiadomo, istnieje duże ryzyko wystąpienia nawrotu psychozy związanego z nawrotem braku współpracy. Wynik opisywanego badania pokazuje, że olanzapinę LAI można stosować bezpiecznie nawet w okresie do 6 lat, w tym czasie można się spodziewać, że stabilny stan pacjenta będzie się utrzymywał, a nawet będzie ulegał dalszej poprawie. Odsetek objawów ubocznych był niewysoki, standardowy, co potwierdza bezpieczeństwo terapii. Oczywiście, każdy pacjent powinien być traktowany indywidualnie, w długotrwałej terapii należy zwracać uwagę nie tylko na stan psychiczny, ale też na objawy uboczne, w tym przede wszystkim na przyrost masy ciała i wystąpienie zespołu poiniekcyjnego. Przy zachowaniu tych zasad wydaje się, że leczenie można prowadzić tak długo, jak to jest potrzebne, co w wypadku większości pacjentów oznacza leczenie wieloletnie. Podsumowując, dane zawarte w opisywanym badaniu wskazują, że olanzapina LAI jest bezpieczną i skuteczną opcją przewlekłego leczenia chorych na schizofrenię, w warunkach polskich — u tych pacjentów, którzy wykazują brak współpracy w terapii i związany z tym nawrót objawów psychotycznych.

Na koniec jeszcze raz warto podkreślić najważniejsze aspekty stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji w formie iniekcji o przedłużonym działaniu. Po pierwsze, należy poinformować pacjenta o takiej możliwości leczenia, nie zakładając z góry, że spotkamy się z odmową. Opiekunowie pacjenta są prawie zawsze sojusznikami lekarza i popierają stosowanie terapii LAI. Pacjenci mają wiele obaw i problemów związanych ze stosowaniem LAI, szczególnie tacy, którzy nie mieli żadnego doświadczenia z tą formą. Najczęstszym problemem, który podnoszą pacjenci, jest obawa przed igłami i bólem, a także poczucie nadmiernej kontroli i stygmatyzacji. Należy przedyskutować te aspekty i wyjaśnić pacjentom potencjalne korzyści leczenia. Jest to przede wszystkim redukcja ryzyka nawrotu, brak konieczności przyjmowania leków w postaci pigułek, przyjmowanie iniekcji raz na kilka tygodni, poczucie kontrolowania objawów. Można zapytać, czy pacjent, który nie współpracuje, przyjmie do wiadomości takie argumenty — wydaje się, że nie ma ku temu przeciwwskazań. Pacjenci „niewspółpracujący” to nie tylko ci, którzy całkowicie negują potrzebę leczenia, ale także tacy, którzy okresowo nie stosują się do zaleceń, przyjmują mniejsze (lub większe) dawki leków, przerywają leczenie na krótko, lub po prostu zapominają o tym, że „trzeba brać tabletki trzy razy dziennie”. Wydaje się, że terapia LAI II generacji jest doskonałą opcją dla tej grupy pacjentów. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnej oceny pacjenta, w świetle obecnych badań wydaje się jednak, że może być nawet wieloletni.

Streszczenie

W 2002 roku wprowadzono do praktyki leczenie za pomocą leków długodziałających II generacji. Mimo dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii (opartych na badaniach naukowych i widocznych w praktyce), nie jest ona często stosowana. Istnieje wiele przeszkód — przede wszystkim percepcja psychiatrów, którzy nie są wystarczająco przekonani do leków LAI, a także pacjentów, którzy zazwyczaj obawiają się bólu i iniekcji. Wynik 6-letniego badania obserwacyjnego dotyczącego olanzapiny LAI pokazuje, że terapia może trwać wiele lat i jest skuteczna, co więcej — bezpieczna w tak długim okresie obserwacji.

Psychiatria 2016; 13, 1: 39–43

Słowa kluczowe: schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne długodziałające, olanzapina

Piśmiennictwo:

1. Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.* 2010; 175: 58–62.
2. Heres S., Schmitz F.S., Leucht S., Pajonk F.-G. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22: 275–282.
3. Iyer S., Banks N., Roy M.A., Tibbo P., Williams R., Manchanda R., Chue P., Malla A. A qualitative study of experiences with and

perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. *Can. J. Psychiatry.* 2013; 58 (5 suppl. 1): 23S–9S, 14S–22S.

4. West J.C., Marcus S.C., Wilk J., Countiss L.M., Regier D.A., Olfson M. Use of depot antipsychotic medications for medication nonadherence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008; 34: 995–1001.
5. Rossi G., Frediani S., Rossi R., Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 122.

6. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M., Haddad P.M., Patel M.X., Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168: 603–609.
7. Emsley R., Oosthuizen P., Koen L., Niehaus D.J., Medori R., Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin. Ther.* 2008; 30: 2378–2386.
8. Potkin S., Bera R., Zubek D., Lau G. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 261.
9. McDonnell D.P., Landry J. and Detke H.C. Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 6-year, multinational, single-arm, open-label study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 29: 322–331.
10. Anand E., Berggren L., Deix C., Toth A., McDonnell D.P. A 6-year open-label study of the efficacy and safety of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia: a post hoc analysis based on the European label recommendation. *Neuropsych. Dis. Treat.* 2015; 11: 1349–1351.